

Ryszard Krynicki¹, Agnieszka Nalewczyńska¹, Bogusław Lindner², Beata Śpiewankiewicz¹

Hipofrakcjonowanie w radioterapii hemostatycznej w zaawansowanym raku pochwy i szyjki macicy. Doświadczenia własne i przegląd piśmiennictwa

Hypofractionation in hemostatic radiotherapy in advanced vaginal and cervical cancer.

Our experience and review of literature

Гипофракционирование в гемостатической радиотерапии в продвинутой стадии рака влагалища и шейки матери. Личные наблюдения и обзор литературы

¹ Klinika Ginekologii Onkologicznej, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie. Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Beata Śpiewankiewicz

² Zakład Teleradioterapii, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie. Kierownik Zakładu: prof. dr hab. n. med. Zbigniew Szutkowski

Correspondence to: Klinika Ginekologii Onkologicznej, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie, ul. W.K. Roentgena 5, 02-781 Warszawa

¹ Department of Gynecologic Oncology, Marie Skłodowska-Curie Memorial Cancer Center and Institute of Oncology in Warsaw, Poland. Head of the Department: Professor Beata Śpiewankiewicz, MD, PhD

² Department of Teleradiotherapy, Marie Skłodowska-Curie Memorial Cancer Center and Institute of Oncology in Warsaw, Poland. Head of the Department: Professor Zbigniew Szutkowski, MD, PhD

Correspondence to: Department of Gynecologic Oncology, Marie Skłodowska-Curie Memorial Cancer Center and Institute of Oncology in Warsaw, W.K. Roentgena 5, 02-781 Warsaw, Poland

Streszczenie

W ginekologii onkologicznej – mimo istnienia sprawdzonych metod profilaktyki – ponad 60% pacjentek zgłasza się do lekarza dopiero w późnym stopniu klinicznego zaawansowania choroby. Pierwszymi symptomami zaawansowanego raka szyjki macicy i pochwy są często obfite krwawienia, spowodowane znaczną kruchością guza. Celem pracy była ocena wpływu sposobu frakcjonowania dawki na efekt paliatywnego hemostatycznego napromieniania. W latach 2001–2012 w Klinice Ginekologii Onkologicznej Centrum Onkologii – Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie leczono w ten sposób 67 chorych z rozpoznaniem zaawansowanego raka szyjki macicy i pochwy. Z powodu masywnego krwawienia osiem pacjentek z rakiem szyjki macicy wymagało podwiązania naczyń podbrzusznym drogą laparotomii bądź laparoskopii. Analizowaną grupę tworzyły 63 chore z rakiem szyjki macicy i cztery z rakiem pochwy. Bezpośredni efekt hemostatyczny, mierzony całkowitym ustąpieniem krwawienia z narządu rodowego po zakończeniu napromieniania, uzyskano w 57 przypadkach (85%). W wyniku nawrotów krwawienia 16 pacjentek wymagało wdrożenia drugiego etapu radioterapii, po którym omawiany objaw ustąpił. W analizowanym materiale nie stwierdzono wpływu sposobu frakcjonowania dawki na efekt hemostatyczny. Częściowe ustąpienie krwawienia po pierwszym etapie napromieniania stwierdzono głównie u pacjentek z niskimi parametrami hemoglobiny (poniżej 9 g/dl) i naciekającym typem wzrostu nowotworu. W przypadku ośmiu chorych – z uwagi na wyraźną regresję nowotworu – zdecydowano o wdrożeniu leczenia radykalnego. U wszystkich pacjentek tolerancja terapii była dobra. U żadnej z nich nie stwierdzono wczesnego ostrego odzynu popromiennego ze strony jelit i pęcherza moczowego.

Słowa kluczowe: rak szyjki macicy, rak pochwy, radioterapia, efekt hemostatyczny, hipofrakcjonowanie

Abstract

In gynecologic oncology – despite the existence of proven methods of prevention – more than 60% of patients consult the doctor only at the advanced clinical stage of the disease. The first symptom of advanced cervical and vaginal cancer is often heavy bleeding, due to the considerable fragility of the tumor. The aim of the study was to evaluate the impact of dose fractionation method on the effect of palliative hemostatic radiotherapy. In the years 2001–2012, 67 patients with a diagnosis of advanced cervical and vaginal cancer were treated using this method in the Department of Gynecologic Oncology, Marie Skłodowska-Curie Memorial Cancer Center and Institute of Oncology in Warsaw. Because of the massive bleeding, eight patients with cervical cancer required ligation of the iliac vessels by means of laparotomy or laparoscopy. The study group consisted of 63 patients with cervical cancer and four patients with vaginal cancer. A direct hemostatic effect, as measured by complete cessation of vaginal bleeding after radiotherapy, was obtained in 57 (85%) cases.

As a result of recurrent bleeding, 16 patients required the second stage of radiotherapy, which was followed by resolution of the above-mentioned symptom. In the analyzed material, no impact of dose fractionation method on the hemostatic effect was observed. A partial response (cessation of bleeding) after the first stage of radiotherapy was mainly achieved in patients with low hemoglobin levels (less than 9 g/dL) and invasive type of tumor growth. In the case of eight patients – due to a marked regression of tumors – it was decided to implement a radical treatment. In all patients, the treatment was well tolerated. None of them had early acute radiation reactions in the bladder or intestines.

Key words: cervical cancer, vaginal cancer, radiotherapy, hemostatic effect, hypofractionation

Содержание

В онкологической гинекологии, несмотря на существование проверенных методов профилактики, более 60% пациенток обращается к врачу лишь в поздней стадии клинического развития болезни. Первыми симптомами продвинутой стадии рака шейки матки и влагалища являются частые обильные кровотечения, вызванные значительной ломкостью опухоли. Целью работы была оценка влияния способа фракционирования дозы на эффект палиативного гемостатического облучения. В 2001–2012 годах в Клинике онкологической гинекологии Центра онкологии – Института им. Марии Склодовской-Кюри в Варшаве таким образом лечилось 67 больных с диагнозом продвинутой стадии рака шейки матки и влагалища. Из-за массивного кровотечения восьми пациенткам с раком шейки матки необходимо было перевязка подчревных сосудов путем лапаротомии либо лапароскопии. В анализируемую группу входило 63 больные с раком шейки матки и четыре с раком влагалища. Прямой гемостатический эффект, измеряемый полным прекращением кровотечения из детородного органа после окончания облучения, был получен в 57 случаях (85%). В результате повторения кровотечений у 16 пациенток требовалось ввести второй этап радиотерапии, после которого упомянутый симптом исчез. В анализируемом материале не обнаружено влияния способа фракционирования дозы на гемостатический эффект. Частичное прекращение кровотечения после первого этапа облучения обнаружено в основном у пациенток с низкими параметрами гемоглобина (ниже 9 г/дл) и инфильтративным типом роста новообразования. В случае восьми больных – принимая во внимание регрессию новообразования – было решено внедрить радикальное лечение. У всех пациенток переносимость терапии была положительной. Ни у одной из них не обнаружено ранней острой пострадикационной реакции со стороны кишечника и мочевого пузыря.

Ключевые слова: рак шейки матки, рак влагалища, радиотерапия, гемостатический эффект, гипофракционирование

WSTĘP

W ginekologii onkologicznej – mimo istnienia sprawdzonych metod profilaktyki – ponad 60% chorych zgłasza się do lekarza dopiero w późnym stopniu klinicznego zaawansowania choroby. Pierwszymi symptomami zaawansowanego raka szyjki macicy i pochwy są często obfite krwawienia, spowodowane znaczną kruchością guza⁽¹⁾. Guzy naciekające szyjkę macicy lub rozwijające się w jej kanale i nowotwory pochwy powodują krwawienia na skutek naciekania ścian naczyń krwionośnych. Naciekający typ guza jest mniej promienioczuły niż guzy egzofityczne. Wynika to z inwazji do naczyń krwionośnych i większej hipoksji w obrębie guza⁽²⁾. Według Światowej Organizacji Zdrowia niedokrwistość zagrażającą życiu stwierdza się, gdy stężenie hemoglobiny nie przekracza 6,5 g/dl. Najczęściej taki stan towarzyszy znacznemu zaawansowaniu nowotworu. Szacuje się, że u około 6–10% pacjentek z rozpoznaniem rozrostem złośliwym wystąpi krwawienie z dróg rodnych⁽³⁾. Chore hospitalizowane w ośrodkach nieonkologicznych leczone są zazwyczaj przetaczaniem koncentratu krwinek czerwonych. Leczenie krwią może jednak wywołać liczne objawy niepożądane, zarówno immunizacyjne, jak i niezwiązane z immunizacją^(4,5). Istnieje wiele sposobów hamowania krwawienia z dróg rodnych: rozwiązania miejscowe, takie jak tamponowanie,

BACKGROUND

In gynecologic oncology – despite the existence of proven methods of prevention – more than 60% of patients consult the doctor only at the advanced clinical stage of the disease. The first symptom of advanced cervical and vaginal cancer is often heavy bleeding, due to the considerable fragility of the tumor⁽¹⁾. Tumors infiltrating the cervix or developing in the cervical canal as well as vaginal tumors cause bleeding due to invasion of blood vessel walls. The invasive type of tumor is less radiosensitive than exophytic tumors. This is due to the invasion of blood vessels and increased hypoxia within the tumor⁽²⁾.

According to the World Health Organization, life-threatening anemia is when hemoglobin levels do not exceed 6.5 g/dL. This condition is usually related to a significantly advanced cancer. It is estimated that approximately 6–10% of patients diagnosed with a malignant tumor will experience vaginal bleeding⁽³⁾. Patients hospitalized in non-oncological centers are usually treated with red blood cell transfusion. Transfusion therapy, however, may cause numerous undesirable effects both related and unrelated to immunization^(4,5).

There are many methods to stop vaginal bleeding: local solutions, such as tampons or application of synthetic

założenie materiału syntetycznego (np. Spongostanu) bezpośrednio na tkanki krwawiące, oraz stosowanie leków obkurczających naczynia krwionośne. Masywne krwawienia często wymagają działań natychmiastowych – w postaci embolizacji naczyń biodrowych⁽⁶⁾ albo interwencji chirurgicznych, polegających na wycięciu narządu czy podwiązaniu tętnic biodrowych⁽⁷⁻⁹⁾. Należy pamiętać, że w przypadku rozległych nacieków w przymacicach zabieg chirurgiczny niekiedy okazuje się niemożliwy do przeprowadzenia. Alternatywną metodą leczenia jest napromienianie. Jak podają Kapp i wsp.⁽¹⁰⁾, wcześniejsza embolizacja naczyń nie wpływa na następną radioterapię.

Celem pracy była ocena wpływu sposobu frakcjonowania dawki na efekt paliatywnego hemostatycznego napromieniania.

MATERIAŁ I METODA

W latach 2001–2012 w Klinice Ginekologii Onkologicznej Centrum Onkologii – Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie napromieniano paliatywnie z założeniem hemostatycznym 67 chorych z rozpoznaniem zaawansowanego raka szyjki macicy i pochwy. Osiem pacjentek z rakiem szyjki macicy – z powodu masywnego krwawienia – wymagało podwiązania naczyń biodrowych drogą laparotomii lub laparoskopii. Analizowaną grupę tworzyły 63 chore z rakiem szyjki macicy i cztery z rakiem pochwy. Wiek pacjentek wahał się od 35 do 86 lat (średnia: 61 lat).

Podstawą rozpoznania raka szyjki macicy i pochwy było badanie histopatologiczne. Raka płaskonabłonkowego pochwy i szyjki macicy stwierdzono u 61, a raka gruczołowego szyjki macicy – u sześciu pacjentek. Stopień klinicznego zaawansowania ustalano według klasyfikacji FIGO, na podstawie obowiązujących standardów postępowania. Stopień II raka szyjki macicy ustalono u ośmiu, III – u 50, a IV – u pięciu chorych. Rak pochwy w III stopniu zaawansowania wystąpił u trzech pacjentek, a w stopniu IV – u jednej. Z powodu znacznego wodonercza i podwyższonych parametrów nerkowych u 10 chorych wykonano nefrostomię, w tym u trzech obustronną.

Poziom hemoglobiny poniżej 6 g/dl stwierdzono w 6% przypadków, w przedziale 6–9 g/dl – w 52%. U pozostałych chorych (42%) wartość ta wynosiła powyżej 9 g/dl. U pacjentek z poziomem hemoglobiny niższym od 9 g/dl przetoczono 1–6 jednostek masy erytrocytarnej. Naciekający typ wzrostu raka szyjki macicy wystąpił u 27 (40%) chorych, u pozostałych 40 (60%) kobiet oceniono nowotwór jako kalafiorowaty, egzofityczny rozrost.

U wszystkich chorych wykonano napromienianie z pól zewnętrznych fotonami X 6 lub 15 MeV bądź wiązkami gamma Co-60, techniką czteropolową (*box*) albo dwóch pól przeciwnych, a także technikę konformalną 3D na obszar miednicy mniejszej. U 40 pacjentek stosowano dawki 4 Gy w pięciu frakcjach lub 5 Gy w czterech frakcjach, do dawki całkowitej 20 Gy. W 23 przypadkach zdecydowano się na 10 frakcji po 3 Gy, do dawki całkowitej 30 Gy, a w czterech – na dawkę

materials (e.g. Spongostan) directly on the bleeding tissues, as well as the use of vasoconstrictive agents. Massive bleeding often requires immediate action in the form of embolization of the iliac vessels⁽⁶⁾ or surgical interventions involving resection of the organ or ligation of the iliac arteries⁽⁷⁻⁹⁾. One should bear in mind that in the case of extensive infiltration of the parametrium, surgery is sometimes impossible. An alternative method of treatment is radiotherapy. According to Kapp *et al.*⁽¹⁰⁾, a previous embolization of vessels does not affect the following radiotherapy.

The aim of the study was to evaluate the impact of dose fractionation method on the effect of palliative hemostatic radiotherapy.

MATERIAL AND METHOD

In the years 2001–2012, 67 patients with a diagnosis of advanced cervical and vaginal cancer underwent palliative hemostatic radiotherapy in the Department of Gynecologic Oncology, Marie Skłodowska-Curie Memorial Cancer Center and Institute of Oncology in Warsaw. Because of the massive bleeding, eight patients with cervical cancer required ligation of the iliac vessels by means of laparotomy or laparoscopy. The study group consisted of 63 patients with cervical cancer and four patients with vaginal cancer. The age of study subjects ranged from 35 to 86 years (mean: 61 years).

The diagnosis of cervical and vaginal cancer was based on histopathological assessment. Squamous cell carcinoma of the vagina and cervix was observed in 61 patients, whereas cervical adenocarcinoma – in six patients. The clinical stage was determined according to the FIGO classification, based on the applicable standards. Stage II cervical cancer was diagnosed in eight, stage III – in 50, and stage IV – in five patients. Stage III vaginal cancer occurred in three patients, and stage IV – in one subject. Because of a significant hydronephrosis and elevated renal parameters, 10 patients underwent nephrostomy, including bilateral nephrostomy in three cases.

Hemoglobin levels of less than 6 g/dL were found in 6% of the cases, and in the range of 6–9 g/dL – in 52%. In the remaining patients (42%) these values were greater than 9 g/dL. Patients with hemoglobin levels lower than 9 g/dL were transfused 1–6 RBC units. The infiltrative growth pattern of cervical cancer was observed in 27 (40%) patients, whereas in the remaining 40 (60%) women, the tumor was described as cauliflower-like, exophytic growth.

All patients underwent external beam radiation with photons X 6 or 15 MeV or gamma beam Co-60, by means of four-field technique (*box*) or two opposing fields, as well as 3D conformal technique in the pelvic area. In 40 patients, doses of 4 Gy in five fractions or 5 Gy in four fractions were used, to a total dose of 20 Gy. In 23 cases, it was decided to use 10 fractions of 3 Gy, to the total dose of 30 Gy, and in four cases – a single dose of 10 Gy. The fractionation scheme depended mainly on the age and general condition of patients.

jednorazową 10 Gy. Schematy frakcjonowania zależały głównie od wieku i sprawności ogólnej pacjentek.

Bezpośredni efekt hemostatyczny oceniano tuż po zakończeniu napromieniania. W przypadku nawrotu krwawień w różnym przedziale czasowym powtarzano terapię według schematu jak poprzednio, z reguły 5 × 4 Gy lub 1 × 10 Gy. Za pomocą skali RTOG/EORTC oceniano odczyny popromienne jelit i pęcherza moczowego. Odczyny późne badano u chorych, które przeżyły ponad rok od zakończenia radioterapii.

WYNIKI

Bezpośredni efekt hemostatyczny, mierzony całkowitym ustąpieniem krwawienia (*complete response*, CR) z narządu rodniczego po zakończeniu leczenia napromienianiem, uzyskano u 57 (85%) chorych. W tej grupie znalazły się wszystkie pacjentki z rozrostem egzofitycznym i 17 z endofitycznym, naciekającym typem rozrostu oraz 35 z 67 chorych z hemoglobina poniżej 9 g/dl. W 15% przypadków uzyskano częściowe ustąpienie krwawień (*partial response*, PR). Z powodu nawrotów krwawienia (w różnym przedziale czasowym) 16 chorych wymagało wdrożenia drugiego etapu radioterapii, po którym omawiany objaw ustąpił.

W analizowanym materiale nie stwierdzono wpływu sposobu frakcjonowania dawki na hemostatyczny efekt napromieniania. Częściowe ustąpienie krwawienia po pierwszym etapie leczenia stwierdzono głównie u pacjentek z niskimi parametrami hemoglobiny (poniżej 9 g/dl) i naciekającym typem wzrostu nowotworu. W ośmiu przypadkach – z uwagi na wyraźną regresję nowotworu – postanowiono wdrożyć leczenie radykalne.

W trakcie obserwacji zmarło 46 chorych. Wśród tych, u których w drugim etapie leczenia wdrożono leczenie radykalne, w trakcie badań kontrolnych nie stwierdzono cech czynnego procesu nowotworowego.

U wszystkich chorych tolerancja leczenia była dobra. U żadnej pacjentki nie stwierdzono wczesnego ostrego odczynu popromiennego ze strony jelit i pęcherza moczowego. U chorych obserwowanych dłużej niż rok nie obserwowano ciężkich (III i IV stopień) powikłań popromiennych.

OMÓWIENIE

Zastosowanie radioterapii o charakterze leczenia paliatywnego to zarówno napromienianie wiązkami z zewnątrz, jak i brachyterapia^(11,12). Radioterapia zmniejsza krwawienie na skutek zmniejszenia objętości guza i jego obkurczenia oraz przez uszczelnianie naczyń, co prowadzi do ich zwłóknienia.

Uszkodzenie naczyń krwionośnych przypisywano zmianom w śródbłonku naczyniowym. Niektórzy autorzy⁽¹³⁾ przypuszczali, że bujanie śródbłonka powoduje niedrożność naczyń włosowatych, a nawet dużych żył i tętnic, podczas gdy zdaniem innych komórki śródbłonka większych naczyń są promieniooporne⁽¹⁴⁾.

A direct hemostatic effect was evaluated immediately after radiotherapy. In the case of recurrent bleeding, at different time intervals, the therapy was repeated according to the scheme as before, usually 5 × 4 Gy or 1 × 10 Gy. The scale RTOG/EORTC was used to evaluate radiation reactions in the bladder and intestines. Late reactions were assessed in patients who survived more than a year after the termination of radiotherapy.

RESULTS

A direct hemostatic effect, as measured by complete response (CR) of the reproductive organ after termination of radiotherapy, was achieved in 57 (85%) patients. This group included all patients with exophytic growth, 17 patients with endophytic, invasive type of growth, and 35 of 67 patients with hemoglobin levels lower than 9 g/dL. In 15% of cases, a partial response (PR) was achieved. Due to recurrent bleeding (at different time intervals), 16 patients required the second stage of radiotherapy, which resulted in the resolution of the above-mentioned symptom.

In the analyzed material, no impact of dose fractionation method on hemostatic effect of radiotherapy was observed. A partial response after the first stage of treatment was mainly achieved in patients with low hemoglobin levels (lower than 9 g/dL) and invasive type of tumor growth. In eight cases – due to a marked regression of tumors – a radical treatment was implemented.

During the follow-up, 46 patients died. Among those who received radical treatment in the second stage of treatment, control examinations showed no signs of active neoplastic process.

In all patients, the treatment was well tolerated. None of them had early acute radiation reactions in the bladder or intestines. In patients followed up for more than a year, there were no severe (grade III and IV) radiation complications.

DISCUSSION

The use of radiotherapy as palliative treatment includes both external beam radiation and brachytherapy^(11,12). Radiotherapy reduces bleeding due to a decrease in tumor volume and its shrinking, and by sealing the vessels leading to fibrosis.

Vascular damage was attributed to changes in the endothelium. Some authors⁽¹³⁾ speculated that endothelial proliferation could result in the occlusion of capillaries, and even larger veins and arteries; however, according to other authors, endothelial cells of larger vessels are radiation-resistant⁽¹⁴⁾.

Modern radiotherapy, including brachytherapy and tele-radiotherapy, allows for various forms of radiation dose fractionation. The hemostatic effect of treatment is seen very quickly, after only a few fractions, usually within 12–48 hours. The palliative radiotherapy is based on simple

Współczesna radioterapia, w tym teleradioterapia i brachyterapia, pozwala na różne formy frakcjonowania dawki promieniowania. Hemostatyczny efekt leczenia jest widoczny bardzo szybko, po zaledwie kilku frakcjach, zazwyczaj w ciągu 12–48 godzin. Zasady radioterapii paliatywnej opierają się na prostych technikach i krótkim czasie leczenia przez zastosowanie wysokich dawek frakcyjnych (hipofrakcjonowanie) w celu uzyskania prawidłowej hemostazy, a tym samym – szybkiej poprawy komfortu pacjentki.

Napromienianie działa hemostatycznie w wyniku zwiększenia przylegania płytek krwi do unaczynionego śródbłonka oraz przez endogenne wydzielanie czynnika von Willebranda⁽¹⁵⁾. Długotrwały efekt tej terapii wiąże się natomiast z powstawaniem zwłóknień w naczyniach i zmniejszeniem masy guza^(16,17).

Nie ma ustalonych standardów dotyczących optymalnych dawek frakcyjnych czy całkowitych w przypadku paliatywnego hemostatycznego napromieniania. Schematy postępowania zależą od tradycji i doświadczeń poszczególnych ośrodków onkologicznych. Od ponad 20 lat stosuje się jednorazowe dawki 1000 cGy, w 60–71% przypadków przynoszące ustąpienie krwawień^(18–21). W razie nawrotu dolegliwości leczenie powtarzano w odstępach dwutygodniowych albo miesięcznych. Napromienianie narządu rodnego w dawce całkowitej 15 Gy, frakcjonowane po 3 Gy w pięciu frakcjach, i w dawce całkowitej 20 Gy, również w pięciu frakcjach, pozwala uzyskać efekt hemostatyczny u 88% chorych⁽²²⁾. Wyższy odsetek ustąpienia krwawień z narządu rodnego (93,8% pacjentek) uzyskali Kim i wsp.⁽²³⁾, stosujący podobne frakcjonowanie: 5 × 4 Gy i 5 × 5 Gy, do dawki całkowitej odpowiednio 20 i 25 Gy.

Według danych z piśmiennictwa napromienianie paliatywne w zaawansowanej chorobie nowotworowej narządu rodnego dawką całkowitą 3000 cGy w 10 frakcjach po 3 Gy techniką konformalną (3D) lub konwencjonalną (2D) bądź stosowanie brachyterapii HDR w dawkach 2 × 7 Gy pozwala na istotnie statycznie zmniejszenie krwawienia ($p < 0,001$)⁽²⁴⁾. W materiale własnym w trakcie obserwacji po leczeniu tego typu nie stwierdzono znamiennej toksyczności i powikłań powyżej 2 w skali RTOG/EORTC.

Od 93 do 100% skuteczności w hamowaniu krwawienia u pacjentek z nasilonym krwawieniem z dróg rodných można uzyskać dzięki brachyterapii LDR w dawce 30 Gy lub HDR z kołowymi aplikatorami w dawce 10 Gy w dwóch frakcjach⁽²⁵⁾.

Stosowanie jednorazowo wysokich dawek frakcyjnych zwiększa jednak ryzyko późnych powikłań popromiennych, oceniane na 16%. Te niestandardowe schematy frakcjonowania, a zwłaszcza wysokie dawki podawane w jednej frakcji, mogą zostać zastosowane u chorych obficie krwawiących, u których prognozowana długość życia nie przekracza roku. W takich przypadkach ryzyko wystąpienia późnych powikłań wolno pominąć^(26,27).

Nie wypracowano zatem jednolitych standardów postępowania w leczeniu ostrych krwawień z narządu rodnego. Optymalne dawkowanie i frakcjonowanie pozostaje nadal kontrowersyjne⁽²⁸⁾. Van Lonkhuijzen i Thomas⁽²⁹⁾ uważają, że brakuje w literaturze standardów optymalnego,

techniques and short-time treatment, using high fractionated doses (hypofractionation) to obtain hemostasis and thus – a rapid improvement of patient's comfort.

Radiotherapy exerts a hemostatic effect by increasing the adhesion of platelets to the vascularized endothelium, and by endogenous secretion of von Willebrand factor⁽¹⁵⁾. Long-term effects of such treatment are associated with the development of vascular fibrosis and decrease in the tumor mass^(16,17).

There are no fixed standards regarding the optimal fractionated doses or total doses for palliative hemostatic radiotherapy. The procedures depend on the tradition and experience of cancer centers. For over 20 years, single doses of 1000 cGy have been used, which in 60–71% of cases have resulted in cessation of bleeding^(18–21). In the case of symptom recurrence, the treatment was repeated biweekly or monthly.

Reproductive organ irradiation at the total dose of 15 Gy, in five fractions 3 Gy each, and the total dose of 20 Gy, also in five fractions, provides a hemostatic effect in 88% of patients⁽²²⁾. A higher percentage of response (93.8% of patients) was received by Kim *et al.*⁽²³⁾, who used a similar fractionation: 5 × 4 Gy and 5 × 5 Gy, up to the total dose of 20 and 25 Gy, respectively.

According to the literature, palliative radiotherapy in advanced cancer of the reproductive organs, at the total dose of 3000 cGy in 10 fractions of 3 Gy, using the conformal (3D) or conventional (2D) technique, or using HDR brachytherapy in doses of 2 × 7 Gy, results in a statically significant reduction of bleeding ($p < 0.001$)⁽²⁴⁾. In our material, during the follow-up after such treatment, there was no significant toxicity or complications above grade 2 in the RTOG/EORTC scale.

Effectiveness of 93–100% in cessation of bleeding in patients with severe vaginal bleeding can be obtained using LDR brachytherapy at a dose of 30 Gy, or HDR with circular applicators at a dose of 10 Gy in two fractions⁽²⁵⁾.

A single use of high fractionated doses increases the risk of late radiation complications, estimated at 16%. These non-standard schemes of fractionation, and in particular high doses administered in one fraction, can be used in severely bleeding patients, in whom life expectancy does not exceed one year. In such cases, the risk of late complications can be skipped^(26,27).

Thus, no uniform standards for the treatment of acute vaginal bleeding have been developed. Optimal dosage and fractionation remains controversial⁽²⁸⁾. Van Lonkhuijzen and Thomas⁽²⁹⁾ pointed out the lack of optimal, harmonized procedures in literature, which would allow for the development of standards for palliative radiotherapy. In most cases, the choice of treatment depends on the age of the patient, degree of patient's overall efficiency, tumor stage, comorbidities and life expectancy. In our material, the same factors determined the eligibility of patients for the appropriate

ujednoliconego postępowania, które z kolei pozwalałyby na wypracowanie standardów paliatywnego napromieniania. W większości przypadków dobór leczenia zależy od wieku chorej, stopnia sprawności ogólnej, zaawansowania nowotworu, chorób współistniejących i przewidywanej długości życia. W naszym materiale te same czynniki decydowały o kwalifikowaniu pacjentek do odpowiedniego schematu frakcjonowania dawki. Radioterapia paliatywna pozostaje jednak pierwszą linią leczenia zmierzającego do miejscowej kontroli krwawień^(30,31).

Trzeba pamiętać, że obfite krwawienia mogą towarzyszyć także mniej zaawansowanym nowotworom narządu rodowego. Wówczas rozważyć należy napromienianie wysokimi frakcjami w celu uzyskania efektu hemostatycznego, a następnie – po ustąpieniu krwawienia – dążyć do radykalizacji leczenia na podstawie obowiązujących standardów, z wykorzystaniem współczesnych zdobyczy radioterapii. Dawki całkowite stosowane w leczeniu radykalnym muszą uwzględniać pierwszy etap leczenia.

W materiale własnym pacjentki – zarówno te we wczesnym stopniu zaawansowania choroby, jak i te, u których stwierdzono wyraźną regresję nowotworu po pierwszym etapie napromieniania – w drugim etapie leczono z założeniem radykalnym. Przed podjęciem ostatecznej decyzji należy kierować się zasadą, że objawy niepożądane nie mogą przeważać nad oczekiwanymi efektami leczenia i pogorszyć jakości życia.

WNIOSKI

1. Sposób frakcjonowania dawki i dawka całkowita nie wpływają na efekt hemostatycznego paliatywnego napromieniania.
2. Hemostatyczny efekt radioterapii zależy od wyjściowego poziomu hemoglobiny i typu wzrostu nowotworu.
3. Wysokie dawki frakcyjne podawane w skróconym czasie leczenia są dobrze tolerowane przez pacjentki.
4. Nie stwierdzono późnych ciężkich powikłań po leczeniu.

Piśmiennictwo/Bibliography

1. DiSaia P.J., Creasman W.T.: *Gynecologic Oncology*. Mosby, St. Louis 1993; 58–125.
2. Biswal B.M., Lal P., Rath G.K., Mohanti B.K.: Hemostatic radiotherapy in carcinoma of the uterine cervix. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 1995; 50: 281–285.
3. Pereira J., Phan T.: Management of bleeding in patients with advanced cancer. *Oncologist* 2004; 9: 561–570.
4. Blohmer J.U., Dunst J., Harrison L. i wsp.: Cancer-related anemia: biological findings, clinical implications and impact on quality of life. *Oncology* 2005; 68 supl. 1: 12–21.
5. Podolak-Dawidziak M., Dwilewicz-Trojaczek J.: Kliniczne znaczenie niedokrwistości towarzyszącej chorobie nowotworowej. *Onkol. Prakt. Klin.* 2005; 1: 211–216.
6. Higgins C.B., Bookstein J.J., Davis G.B. i wsp.: Therapeutic embolization for intractable chronic bleeding. *Radiology* 1977; 122: 473–478.
7. Gassibe E.F., Gassibe E.: Laparoscopic ligation of hypogastric arteries using the Hulka clip to arrest massive vaginal bleeding

dose fractionation scheme. Palliative radiotherapy remains the first-line treatment aimed at the local control of bleeding^(30,31).

One should bear in mind that heavy bleeding may also be related to less advanced tumors of the reproductive organs. In such cases, consideration should be given to high fractions of radiation in order to obtain hemostatic effect, and then – after cessation of bleeding – to radicalization of treatment on the basis of existing standards, using modern achievements of radiotherapy. Total doses used in the radical treatment must involve the first stage of treatment.

In our study, patients in the early stage of the disease as well as those who had a marked tumor regression after the first stage of radiotherapy, were treated radically in the second stage of therapy. Prior to making the final decision, we should take into account that undesirable effects cannot outweigh the expected effects of treatment or worsen the quality of life.

CONCLUSION

1. The method of dose fractionation and the total dose do not affect the hemostatic effect of palliative radiotherapy.
2. A hemostatic effect of radiotherapy depends on the initial hemoglobin level and the type of tumor growth.
3. High fractionated doses administered in a shortened period of treatment are well tolerated by patients.
4. There were no severe late complications after treatment.

due to stage IIb cervical carcinoma. *J. Am. Assoc. Gynecol. Laparosc.* 1997; 4: 259–261.

8. Skreń A., Obrzut S., Stachurski J.: [Laparoscopic ligation of the internal iliac artery in bleeding cervix carcinoma]. *Zentralbl. Gynakol.* 1995; 117: 486–490.
9. Dubuc-Lissoir J.: Use of a new energy-based vessel ligation device during laparoscopic gynecologic oncologic surgery. *Surg. Endosc.* 2003; 17: 466–468.
10. Kapp K.S., Poschauko J., Tauss J. i wsp.: Analysis of the prognostic impact of tumor embolization before definitive radiotherapy for cervical carcinoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2005; 62: 1399–1404.
11. Biswal B.M., Lal P., Rath G.K., Mohanti B.K.: Hemostatic radiotherapy in carcinoma of the cervix. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 1995; 50: 281–285.
12. Caulk R.M.: Review of seventeen years' experience with transvaginal roentgen therapy in cervical cancer. *Am. J. Roentgenol. Radium Ther. Nucl. Med.* 1956; 76: 965–971.
13. Wolbach S.B.: The pathological history of chronic x-ray dermatitis and early x-ray carcinoma. *J. Med. Res.* 1909; 21: 415–449.
14. Efskind D.: Vaskuläre Veränderungen nach intravenösen Injektion von Thoriumdioxid. *Acta Chir. Scand.* 1940; 84: 177–186.
15. Kraiphil P., Srisupundit S., Kiatgumjakajorn S., Pairachet V.: The experience in using whole pelvic irradiation in management of massive bleeding from carcinoma of the uterine cervix. *J. Med. Assoc. Thai.* 1993; 76 supl. 1: 78–81.
16. Verheij M., Dewit L.G., Boomgaard M.N. i wsp.: Ionizing radiation enhances platelet adhesion to the extracellular matrix of human endothelial cells by an increase in the release of von Willebrand factor. *Radiat. Res.* 1994; 137: 202–207.

17. Yarnold J., Brotons M.C.: Pathogenetic mechanisms in radiation fibrosis. *Radiother. Oncol.* 2010; 97: 149–161.
18. Halle J.S., Rosenman J.G., Varia M.A. i wsp.: 1000 cGy single dose palliation for advanced carcinoma of the cervix or endometrium. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1986; 12: 1947–1950.
19. Onsrud M., Hagen B., Strickert T.: 10-Gy single-fraction pelvic irradiation for palliation and life prolongation in patients with cancer of the cervix and corpus uteri. *Gynecol. Oncol.* 2001; 82: 167–171.
20. Boulware R.J., Cadera J.B., Delclos L. i wsp.: Whole pelvis megavoltage irradiation with single doses of 1000 rad to palliate advanced gynecologic cancers. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1979; 5: 333–338.
21. Chafe W., Fowler W.C., Currie J.L. i wsp.: Single-fraction palliative pelvic radiation therapy in gynecologic oncology: 1,000 rads. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1984; 148: 701–705.
22. Rasool M.T., Manzoor N.A., Mustafa S.A. i wsp.: Hypofractionated radiotherapy as local hemostatic agent in advanced cancer. *Indian J. Palliat. Care* 2011; 17: 219–221.
23. Kim D.H., Lee J.H., Ki Y.K. i wsp.: Short-course palliative radiotherapy for uterine cervical cancer. *Radiat. Oncol. J.* 2013; 31: 216–221.
24. Cihoric N., Crowe S., Eychmüller S. i wsp.: Clinically significant bleeding in incurable cancer patients: effectiveness of hemostatic radiotherapy. *Radiat. Oncol.* 2012; 7: 132.
25. Grigsby P.W., Portelance L., Williamson J.F.: High dose rate (HDR) cervical ring applicator to control bleeding from cervical carcinoma. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2002; 12: 18–21.
26. Halle J.S., Rosenman J.G., Varia M.A. i wsp.: 1000 cGy single dose palliation for advanced carcinoma of the cervix or endometrium. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1986; 12: 1947–1950.
27. Patrício M.B., Tavares M.A., Guimarães M.F. i wsp.: Haemostatic and antialgic effects of the 25 MV photon beam concentrated dose in the treatment of carcinoma of the cervix. *J. Surg. Oncol.* 1987; 34: 133–135.
28. Pereira J., Phan T.: Management of bleeding in patient with advanced cancer. *Oncologist* 2004; 9: 561–570.
29. van Lonkhuijzen L., Thomas G.: Palliative radiotherapy for cervical carcinoma, a systematic review. *Radiother. Oncol.* 2011; 98: 287–291.
30. Kojs Z., Maciejewski B., Urbański K., Skołyśzewski J.: Wstępna ocena tolerancji i wczesnych wyników paliatywnego napromieniania wysokimi dawkami frakcyjnymi chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy. *Nowotwory* 1986; 36: 46–51.
31. Kojs Z., Maciejewski B., Skołyśzewski J. i wsp.: Ocena skuteczności paliatywnego napromieniania wysokimi dawkami frakcyjnymi (hipofrakcjonowanie) chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy. *Nowotwory* 1990; 40 supl.: 70–77.

Informacja dla Autorów!

Chcąc zapewnić naszemu czasopismu „Current Gynecologic Oncology” wyższą indeksację MNiSW i Index Copernicus, zwracamy się do Państwa o dopełnienie poniższych warunków podczas przygotowywania pracy do publikacji:

- Publikację należy opatrzyć **afiliacją** – z podaną nazwą ośrodka/ów, adresem do korespondencji, numerem telefonu, faksu, adresem e-mail.
- Praca powinna być poprzedzona **streszczeniem** zawierającym **200–250 słów**. Streszczeniu pracy oryginalnej należy nadać budowę strukturalną: Cel pracy, Materiał i metody, Wyniki, Wnioski.
- Liczba **słów kluczowych** nie może być mniejsza niż 5. Słowa kluczowe nie powinny być powtórzeniem tytułu. Najlepiej stosować słowa kluczowe z katalogu MeSH.
- **Praca oryginalna** winna zawierać elementy: Wstęp, Cel pracy, Materiał i metody, Wyniki, Omówienie, Wnioski, Piśmiennictwo.
- **Piśmiennictwo** należy ułożyć w **kolejności cytowania**.

Information for Contributors!

In order to ensure a higher MNiSW and Index Copernicus score for our journal “Current Gynecologic Oncology,” we ask you to comply with the following conditions when preparing your manuscripts for publication:

- Authors’ **affiliation** should be clearly stated, providing the name of centre, address for correspondence, phone and fax number and e-mail address.
- Paper should be preceded by an **abstract** counting **200–250 words**. Abstract of original paper should be structured, i.e. should be subdivided into the following sections: Aim of paper, Material and methods, Results and Conclusions.
- The number of **key words** should not be less than 5. Key words should not be a repetition of the title. At best, use key words from the MeSH catalogue.
- **Original paper** should include the following sections: Introduction, Aim of paper, Material and methods, Results, Discussion, Conclusions, References.
- **References** should be listed in the **order of appearance**.